Espinosa (N. M.)

FACULTAD DE MEDICINA DE MÉXICO.

FENACETINA.

TRABAJO

Inaugural que para el examen general de Medicina, Cirugía y Obstetricia, presenta al Jurado Calificador

NICOLAS M. ESPINOSA

Alumno de la Escuela Nacional de Medicina, miembro de la Sociedad Filoiátrica, ex-practicante del Hospital Militar de Instrucción y del Hospital General "San Andrés."

MÉXICO

IMPRENTA DEL GOBIERNO EN EL EX-ARZOBISPADO,

(Avenida 2 Oriente, número 726.)

1890

FACULTAD DE MEDICINA DE MÉXICO.

FENACETINA.

TRABAJO

Inaugural que para el examen general
de Medicina, Cirugía y Obstetricia, presenta al Jurado Calificador

NICOLAS M. ESPINOSA

Alumno de la Escuela Nacional de Medicina,
miembro de la Sociedad Filoiátrica, ex-practicante del Hospital Militar
de Instrucción y del Hospital General "San Andrés."



MÉXICO

Imprenta del Gobierno Federal, en el ex-Arzobispado

(Avenida 2 Oriente, núm. 726.)

1890

A la memoria de mi adorado Padre.

***

A mi idolatrada Madre.

A mis hermanos

Lics. Ramon y Francisco

A cuya protección y empeño
les debo haber terminado mi carrera.

***

A MI BUEN TIO

Sr. Lic. Ignacio Galindo

GRATITUD Y RESPETO.

A la imperecedera memoria del noble Coronel Fronterizo

Pedro A. Valdés

Y A SUS HERMANOS, GRATITUD.

***

A MIS MAESTROS

DE LA

ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO

Profunda admiración y respeto del último de sus discípulos.

Señores Jurados:

Estudiar las propiedades terapéuticas de una nueva sustancia, nunca será estéril para la ciencia, cuando se trata de aumentar el número de recursos con que el médico combate los padecimientos de la humanidad; por tal motivo, el trabajo que tengo la honra de someter á vuestro ilustrado criterio, no lo creo sin algún interés, puesto que lleva el objeto de determinar algunas de las indicaciones de la *Fenacetina*. Para esto he tenido que recurrir á los experimentos y á la observación, pues como se sabe estas dos maneras de proceder, constituyen la base de una experiencia verdaderamente científica.

Si no he logrado mi propósito, como en mi humilde concepto lo creo, esto será, no por falta de un deseo de adelanto y perfeccionamiento, sino por la carencia de la aptitud necesaria y de una enseñanza especial que me sirvieran de segura garantía á las conclusiones que se deducen de los hechos que he tenido la oportunidad de observar prácticamente.

LA FENACETINA.

Las fenacetinas ó acetfenetydinas fueron descubiertas en 1887 por Kast y Huisberg en Alemania y después estudiadas por Gaiff en su Tesis de París en 1888. Se conocen dos productos bajo este nombre: el uno fabricado en París por Poirrier y el otro en Alemania por Bayer que difieren un poco en cuanto á sus propiedades físicas, pero que son idénticas en cuanto á su acción fisiológica y terapéutica según Dujardin Beaumetz que las ha estudiado con mucho empeño, y qiuen se declara más partidario de dichas sustancias, que de la antipirina, á la que se le parecen mucho en su manera de obrar, pero sin tener los inconvenientes que se acusan á este último medicamento.

Hay tres clases de fenacetinas que son: la Ortofenacetina, la Metafenacetina y la Parafenacetina, de éstas no se usan más que la primera y la última, porque la segunda siempre ha dado resultados negativos.

La palabra Fenacetina se emplea indistintamente para designar cualesquiera de estas sustancias.

La fenacetina está representada por la fórmula $C^{10} H^{13} O^2 Az$.

En la Farmacia Central de París y en el año de 1888 prepararon las fenacetinas sometiendo el fenol á la acción del ácido nítrico, obteniendo así el orto y el paranitrofenol que se separan el uno del otro. Para obtener estos productos se vierte una parte de fenol sobre una mezcla fria de ácido nitrico de 1.30 de densidad y de 4 partes de agua: después de algún tiempo se separa la capa aceitosa que sobrenada, se lava con agua y se le destila en este mismo líquido. Se obtiene así el paranitrofenol, cuya proporción es mayor mientras más baja es la temperatura, á la cual se hace la nitración del fenol, según Goldstein. Tratando en seguida el paranitrofenol por un derivado halógeno del alcohol ethylico, como el cloruro, el bromuro ó el yoduro, se obtiene el nitroethylfenol que es sometido á la reducción por el fierro ó el zinc y en presencia de un ácido, dando por producto la parafenetydina ó éter ethylico del paramidofenol. Se purifica este producto y después de calentado á una temperatura elevada, se somete á la acción del ácido acético cristalizado durante algunas horas, purificando el producto así obtenido por cristalizaciones repetidas en el agua destilada.

El Sr. Farmacéutico Juan Hernández, siguiendo todas las reacciones señaladas por Dujardin Beaumetz y que he indicado de una manera general, ha obtenido 4 gramos de fenacetina pura que me sirvieron para mis primeros ensayos.

La fenacetina es un polvo blanco, ó blanco rosado, cristalizado en pajitas brillantes, inodoro, sin sabor, ó de un sabor ligeramente picante: insoluble en el agua fría ó hirviente, en el cloroformo, en la glicerina, en el agua acidulada y en una solución de clorhidrato de amoniaco; pero

es soluble en el ácido acético y en el alcohol en la proporción de 1 por 30; esto tratándose de la fenacetina alemana, porque la francesa se disuelve en la proporción de 1 por 15 de alcohol á 30 grados. Las dos se disuelven bien en el ácido láctico á 30 grados.

La fenacetina por su insolubilidad en ciertos líquidos no tiene ninguna acción sobre la mucosa bucal, pues no produce ningún fenómeno que nos indicara su acción local sobre el tegumento de esta región. Parece que el ácido clorhídrico del jugo gástrico favorece su disolución, lo cual tiene por resultado facilitar su absorción por el tubo gastro-intestinal. Hugo y Hope dicen que son muy cortas las cantidades de fenacetina que dejan de ser absorbidas, pues unas veces la han encontrado en las materias fecales y otras no; pero la absorción por el aparato digestivo se hace con cierta lentitud, porque después de una hora existe fenacetina que no ha sido absorbida, mientras que á la hora y media la absorción ha sido casi completa. En cuanto á la absorción por la vía subcutánea se hace con gran facilidad según pude ver en un perro sometido á la experimentación, en el cual se produjeron los efectos fisiológicos de dicha sustancia.

Una vez que ha penetrado al torrente circulatorio la fenacetina, es después eliminada por la orina y el sudor, no habiéndose demostrado su existencia en la saliva. En cuanto á su eliminación por el sudor no es constante; pues necesita como condición indispensable que existan sudores abundantes que, como lo veremos después, no siempre produce la sustancia que venimos estudiando.

La falta de los útiles necesarios para apreciar todas las modificaciones sobrevenidas en los diferentes sistemas del organismo bajo la acción de la fenacetina, me hacen omitir detalles de suma importancia para resolver el problema de su manera de obrar.

Según Gaiffe la fenacetina obra sobre casi todos los animales; pero los experimentos hasta hoy verificados se han hecho particularmente en la rana, el conejo y el perro, siendo necesario para matar estos animales una dosis que varía desde 50 centígramos á 2 gramos de fenacetina en inyección venosa.

Guiándome por las observaciones de Lepine y su manera de proceder en estos casos, inyecté á un perro de 2 ½ kilógramos de peso y en el tejido celular subcutáneo, una cantidad primero de 10 centígramos, al día siguiente de 25 y al tercero de 50 centígramos. En los primeros casos no sobrevino perturbación alguna notable, pero en el último pude notar cierta lasitud en el animal, el que se echó al cabo de 15 minutos. Durante este tiempo la pupila no sufrió modificación alguna, el pulso y la respiración permanecieron como en el estado normal, pues sólo noté que el perro en experiencia no daba muestras de dolor cuando se le picaba con un alfiler y con mediana intensidad; pues para ello era necesario picar con mayor fuerza. A las dos horas el animal se levantó y volvió á estar como antes de sufrir la inyección. Al día siguiente de observados los fenómenos que acabo de apuntar, repetí la experiencia pero modificándola un poco: desde luego hice la inyección intravenosa y la cantidad inyectada fué de 2 gramos 50 centígramos. Apenas habían pasado unos cuantos minutos cuando el animal fué preso de convulsiones clónicas primero y tónicas después, resultando en una palabra un cuadro de síntomas muy semejante al que presentan estos animales cuando son envenenados por la estricnina.

En dos perros más que sujeté á la misma experimentación, los resultados fueron iguales á los anteriormente expresados, de donde puede deducirse que á dosis tóxicas la fenacetina obra excitando los centros motores, y deprimiendo un poco los centros ó los conductores sensitivos; esto último á dosis que no ocasionan la muerte.

Por mi parte me he sometido también durante ocho días á la acción de esta sustancia y he aquí los resultados de la observación. La cantidad de fenacetina que he tomado diariamente ha sido de 1 gramo 50 centígramos en la mañana, y 1 gramo 50 centígramos en la tarde, no habiendo sufrido alteración ninguna por parte del aparato gastro-intestinal, pues el apetito permaneció siempre bueno y la digestión tampoco se perturbó en manera alguna: la orina no sufrió cambio notable ni en la frecuencia de las emisiones, ni en la cantidad y densidad de este líquido, permaneciendo iguales también la urea y demás productos fijos. La temperatura de mi cuerpo fué casi constante: únicamente aumentaba después de cada comida; pero esto es de atribuirse á la digestión, que como es sabido, aumenta un poco el calor animal. Lo único de particular que noté fueron sudores profusos que me vinieron al tercero y séptimo día de la observación, sin que pueda explicarse su presencia por ninguna otra causa.

Como se ve por lo que acabo de decir y consta en las observaciones de Lepine y otros, la fenacetina no tiene acción marcada sobre los aparatos digestivo, circulatorio, respiratorio y renal; pues mientras que en el primero no se observan modificaciones de ninguna especie, en los otros tampoco hay perturbaciones de ningún género que nos hicieran admitir una acción especial de dicha sustancia so-

bre los órganos que los componen. Parece pues que la acción de la fenacetina se limita principalmente al aparato nervioso y tal vez por este último extiende sus efectos á las glándulas del sudor.

No está muy bien conocida la acción fisiológica que esta sustancia ejerce sobre el sistema nervioso y los autores explican su acción terapéutica para deducir por analogía su manera de obrar sobre el aparato en cuestión. Según resulta de los experimentos que han hecho diferentes observadores, así como de aquellos que yo mismo he tenido oportunidad de practicar, la fenacetina produce efectos diferentes según la dosis á que se le administre, pues mientras que á la dosis de 50 centígramos modera la excitabilidad nerviosa y como la morfina y la antipirina calma notablemente el dolor, administrada á dosis tóxicas parece excitar los centros nerviosos, produciendo fenómenos estrícnicos según lo comprueban las observaciones de Lepine y los resultados que obtuve en los tres perros que sujeté á la acción de esta sustancia.

Los experimentos que en el mismo sentido se han llevado á cabo por observadores competentes, parecen demostrar qne la fenacetina carece de acción sobre los nervios periféricos, motores y sensitivos, lo cual induce á creer que ésta se limita principalmente á los centros. Resulta también de las observaciones de terapeutistas como Dujardin Beaumetz, que la fenacetina administrada á dosis convenientes es un poderoso antitérmico, sin que hasta ahora se haya demostrado porqué mecanismo abate la temperatura. Simplemente haremos constar que cuando el organismo se encuentra en condiciones normales, la temperatura no sufre ninguna variación, pues el descenso térmico se observa cuando hay un verdadero movimiento febril.

El profesor Lepine al hablar de la acción antipirética

y analgésica de la fenacetina, de la antipirina y otras sustancias que producen el mismo resultado, dice: "Si como todo induce á creer, la fiebre es debida á la acción de ciertos centros nerviosos, se concibe que un medicamento nervino modere la excitación de estos centros, así como causa la irritación del centro sensitivo; así es como son antipiréticas un gran número de sustancias que gozan de propiedades analgésicas."

Para un gran número de autores, la fiebre depende de la excitación de los centros termógenos, situados en la convexidad del cuerpo estriado. Es pues moderando la excitación de estos centros que la fenacetina como la antipirina abaten la temperatura, activando la irradiación periférica y produciendo la vaso-dilatación cutánea.

Cualquiera que sea la manera como obre la fenacetina, dejemos por ahora esta cuestión interesantísima y cuya solución está encargada á los investigadores; entretanto nos ocuparemos de la cuestión práctica que es la que por el momento presenta más interés.

En Europa el uso de la fenacetina se extiende más y más; Dujardin Beaumetz la prefiere á la antipirina y en la actualidad es uno de sus más ardientes partidarios, así como Rijal, Pisce y otros. En México es muy poco conocida esta sustancia tan útil, y lo único que sé es que el año antepasado se mandó del Almacén Central al Hospital Juárez para que la estudiara en los tifosos el Dr. Berruecos; pero la muerte sorprendió á este laborioso médico en los momentos en que se disponía á emprender sus estudios, y que yo sepa no se han continuado por ningún otro.

Las causas que me indujeron á emprender el estudio

de esta sustancia, fueron en primer lugar los elogios que de ella hacen Dujardin Beaumetz y Lepine quienes la consideran superior á la antipirina que tanta fama ha alcanzado y no sin razón; pero que tiene la desventaja de producir el colapsus, erupciones cutáneas y perturbaciones gastro-intestinales; y en segundo lugar ver si en los tifosos tendría una acción menos peligrosa que la que tienen otros antitérmicos como la kaïrina, la thalina y la antipirina. El Sr. Dr. Luis E. Ruíz me hizo el favor de permitirme estudiar la fenacetina en la sala de tifosos donde pude comprobar la acción que los autores señalan á esta sustancia. El mismo Dr. Ruiz, me hizo saber los resultados desfavorables que producía la antipirina en los tifosos, pues se veía con mucha frecuencia el colapsus, en la actualidad no la usa más que para combatir el dolor.

Mis observaciones se limitan á 25 casos bien comprobados de tifo exantemático, 10 de reumatismo articular agudo, 3 de fiebres palustres, 5 neumonías, 5 neuralgias faciales, un caso de dolores del segundo período de la gangrena simétrica de las extremidades y uno de reumatismo muscular de los miembros inferiores.

La manera como se administra la fenacetina y sobre todo la dosis que se emplea para cada toma, tiene una influencia muy marcada sobre su manera de obrar y en consecuencia en los resultados que se obtienen. Al principio de mis observaciones comencé á darla á la dosis de 30 centígramos que es la cantidad mínima que señala Dujardin Beaumetz; pues bien, á la hora de haberla suministrado no observaba ningún abatimiento en la temperatura de los tifosos; á la hora y media el descenso obtenido en algunos de ellos era de 5 á 8 décimos de grado, siendo de 1 á 2 grados, al cabo de dos horas próximamente. Como se ve el abatimiento de la temperatura no se hace bruscamente, lo cual no deja de tener una ventaja de la fena-

cetina sobre otras sustancias como la kaïrina, por ejemplo, cuya acción se deja sentir en menos de una hora. Pero pudiera decirse que la acción lenta que acabamos de señalar no se observa sino en los casos en que se administra á cantidades pequeñas, lo cual no confirma la observación; pues dos ó tres días después de haber comenzado á usar la fenacetina, aumenté la dosis de esta sustancia á 50 centígramos por la mañana y 50 por la tarde, habiendo podido comprobar entonces los hechos siguientes: *Primero, la temperatura (aun empleando la fenacetina á las dosis indicadas) baja siempre con lentitud. Segundo, de 40 á 41 grados ví la temperatura descender á la normal, Tercero, jamás observé temperaturas inferiores á 36 y medio grados. Cuarto, cuando comienza á subir la temperatura después de pasada la acción de la fenacetina, no llega al grado que alcanzaba anteriormente sino después de tres horas de haber comenzado á subir.*

La dosis de cincuenta centígramos dos veces al día la sostuvimos mientras había temperatura *elevada*, porque aunque según dice Dujardin Beaumetz, la fenacetina es antihiperpirética, es decir, que sólo obra en los febricitantes y nunca abate la temperatura normal; temiendo por nuestra parte el colapsus que es muy común en los tifosos, sobre todo en el tifo adinámico, nunca la administramos mientras la temperatura era inferior á 38 grados.

No nos parece por demás insistir muy especialmente sobre el descenso lento de la temperatura bajo la acción de la fenacetina; pues como se sabe, mientras menos brusco es el abatimiento térmico, hay menos probabilidades de que la adinámia se produzca; y si como es un hecho la fenacetina realiza estas condiciones, creo en mi concepto que no se debe despreciar como medicamento antipirético, puesto que en realidad presta positivos servicios.

El tiempo que la fenacetina mantiene abatida la tem-

peratura, varía desde tres hasta ocho horas: fijándome en esto y viendo que el término medio de la duración de su acción es de cinco horas y media próximamente, hice que mis enfermos tomaran dicha sustancia á horas determinadas, de modo que al comenzar á subir la temperatura, les fuese suministrada la segunda toma.

De los veinticinco tifosos que observé, en ocho se presentaron fenómenos atáxicos intensos al comenzar el segundo septenario ó período nervioso; á cuatro de ellos se les dió la fenacetina desde el primer día de dicho período y á los otros cuatro hasta el segundo día, siendo de notar que en todos ellos la temperatura se mantenía entre 40 y 41 y medio grados. El primer efecto que se obtuvo, fué el abatimiento de la temperatura casi hasta la normal; pero la excitación nerviosa, y la cefalalgia intensas subsistieron hasta el segundo día de emplear la fenacetina, á la dosis de 50 centígramos por la mañana y 50 por la tarde.

Ninguna perturbación gástrica se observó en los veinticinco enfermos sometidos á la acción de la sustancia que estudiamos; porque si bien es cierto que en algunos de ellos hubo una complicación más ó menos acentuada, también es verdad que este accidente no es raro en el tifo exantemático.

Mi compañero, Francisco Paredes, practicante de la Sala de Tifosos con quien recogí las observaciones que he mencionado, me hizo notar la aparición de los sudores, la inconstancia de ellos, así como su localización á algunas regiones, unas veces y otras su extensión á toda la superficie del cuerpo: estos sudores no se producen en todos los casos, pues en algunos no aparecieron, en otros solamente se observaron una vez en todo el tiempo que estuvieron sujetos á la acción de la fenacetina, y en otros, aunque raros, aparecieron diariamente, sin llegar á ser muy abundante. Esta sudación dura próximamente un cuarto de ho-

ra, según pude observar en un enfermo en quien se presentaba todos los días: si como se ve en este fenómeno, no es de larga duración ni muy intenso, fácilmente se comprende que no es por este mecanismo como la fenatecina abate la temperatura, puesto qué mientras este último fenómeno es constante, no sucede lo mismo con la aparición de los sudores.

La cefalalgia que tanto atormenta á los enfermos de tifo, así como los dolores de la región lombar, son calmados por la acción de la fenacetina, siendo este resultado el primer signo de mejoría que acusan los pacientes, pues todos me hicieron notar este alivio, el que unido al abatimiento de la temperatura, les hacía creer que había desaparecido la enfermedad.

Otra de las ventajas que tiene esta sustancia y que facilita su aplicación, es la de no tener sabor, permitiendo que los enfermos la tomen sin repugnancia, aun cuando se les suministre en polvos ó en una poción cualquiera.

¿La fenacetina produce ó favorece el colapsus en los enfermos de tifo?

Según el corto número de observaciones á que se limita mi trabajo, me es imposible decir lo que hay de cierto en esta cuestión tan importante; necesitaría un campo de observaciones más extenso y mayor tiempo del que he podido disponer, para afirmar alguna cosa. Lo único que las circunstancias me permiten por ahora, es decir lo que observé en el reducido número de casos que he mencionado.

De los veinticinco enfermos de tifo, ocho tuvieron fenómenos atáxicos intensos, que vinieron á imprimir cierto carácter de gravedad al padecimiento, porque en los diez y siete restantes el tifo, si no fué benigno, tampoco puede decirse que fué grave. De todos ellos sólo murieron tres: uno murió en medio de una excitación nerviosa

intensa, con delirio, temblor generalizado, alucinaciones del oído y de la vista y una gran locuacidad. A este enfermo tuve que aplicarle la fenacetina en inyección subcutánea, porque fué del todo imposible darsela por la vía gastro-intestinal. Los otros dos enfermos murieron en medio del colapsus más intenso que yo he podido ver, y en cuyo estado permanecieron dos días; pero como á estos individuos no les fué dada la fenacetina, sino mientras la temperatura se mantuvo arriba de 38 grados, ¿puede asegurarse legítimamente que esta sustancia produjo el calapsus en que murieron? Cuestión es esta que por ahora no se puede resolver satisfactoriamente.

En los enfermos de reumatismo articular agudo que observé, la fenacetina abatió la temperatura y suprimió por completo el síntoma dolor; mas no cabe duda que la acción del salicilato de sosa es muy superior á la de aquel medicamento, pues haciendo un estudio comparativo de estas dos sustancias y aplicándolas al mismo tiempo á igual número de enfermos, ví que la fiebre y los dolores articulares eran calmados más rápidamenet por la fenacetina; pero la duración de la enfermedad fué más breve bajo la influencia del salicilato de sosa. Cesari y Burani han observado la misma acción comparativa de los dos medicamentos, y aconsejan asociarlos en el reumatismo articular febril.

La fenacetina abate la temperatura en las fiebres palustres, según lo hemos visto en tres observaciones recogidas en el hospital "San Andrés;" pero los médicos del

hospital "Cochin," de París, dicen, que si bien es cierto que abate la temperatura en el paludismo febril, no tiene ninguna acción sobre el germen que causa la enfermedad.

En la neumonía solamente me limité á ver lo que pasaba con la calentura y el dolor que acompañan casi siempre á esta enfermedad: el descenso del primer síntoma fué tan notable, como la desaparición del dolor en algunos casos, porque en otros este último síntoma no sufrió sino una remisión bastante marcada es cierto, para permitir á los enfermos un reposo favorable.

No cabe duda, pues, que la fenacetina, además de ser un medicamento antipirético, tiene una acción analgésica casi siempre muy notable, lo cual está de acuerdo con la opinión de varios autores europeos, que para el caso la recomiendan más que la antipirina. Así Dujardin Beaumetz, Lepine, Gaiffe, Misrachi, Rigal, Pesce y otros muchos la emplean contra el elemento dolor, y en todos los casos la fenacetina no ha desmentido su poderosa acción analgésica: por nuestra parte nos bastará recordar los resultados obtenidos que en un caso de reumatismo muscular y en otro de enfermedad de M. Raynaud, para comprobar á mayor abundamiento, la propiedad que á la fenacetina se le ha señalado.

Creo haber demostrado, por el pequeño número de observaciones recogidas, que la fenacetina es un medicamento que obra abatiendo la temperatura febril y suprimiendo el dolor, es decir, que es como la antipirina antipirético y analgésico á la vez, que no tiene como esta última la desventaja de producir perturbaciones gastro–intestinales y erupciones cutáneas, y por último, que los sudores que produce, además de no ser constantes, no son tan intensos que debiliten notablemente al organismo enfermo.

La dosis á que la fenacetina se emplea es de 30 centígramos á 2 gramos diarios según las circunstancias, y en cuanto á la forma farmacéutica, es aqunlla compatible con la insolubilidad de esta sustancia en los vehículos más comunmente usados.

La fenacetina es un medicamento que no se debe despreciar, pues basta fijarse en lo que dicen los terapeutistas europeos "que sobre un total bruto de 112 casos ha dado 95 éxitos y 12 fracasos absolutos, ó sea 84.9 por 100 de resultados favorables." (Dujardin Baumetz, Diccionario de Terapéutica).

México, Abril de 1890.

Nicolás M. Espinosa.